

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
30. Oktober 2003 (30.10.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/088949 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 9/127**

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/04030

(22) Internationales Anmeldedatum:
17. April 2003 (17.04.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 17 558.6 19. April 2002 (19.04.2002) DE
102 50 727.9 31. Oktober 2002 (31.10.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **DEGUSSA BIOACTIVES GMBH** [DE/DE]; Lise-
Meitner-Str. 34, 85354 Freising (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **CREMER, Dirk**
[DE/DE]; Ahornweg 32, 85406 Zolling (DE). **MARKL,**
Elisabeth [DE/DE]; Am Jägerfeld 9, 85244 Röhrmoos
(DE).

(74) Anwälte: **DEY, Michael** usw.; Weickmann & Weickmann,
Postfach 860 820, 81635 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO,
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— *Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US*

Veröffentlicht:

— *ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu ver-
öffentlichen nach Erhalt des Berichts*

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.*

(54) Title: MATRIX COMPRISING A BIOACTIVE COMPONENT CONTAINING PHOSPHOLIPID

(54) Bezeichnung: MATRIX MIT EINER BIOAKTIVEN PHOSPHOLIPID-HALTIGEN KOMPONENTE

(57) **Abstract:** The invention relates to a matrix comprising a bioactive component containing phospholipid made of 5 - 98 wt.-% phosphatidylserine and 1 - 90 wt.-% phosphatidylcholine. Additionally, 1 - 94 wt.-% of a vegetal and/or animal fat component, a wax component, a polyalcohol-component and/or additional physiologically compatible additives can be contained. Preferably, the matrix has a permanently elastic aqueous covering and an overall diameter of between 0.3 - 20 mm. Said matrix can be used especially for increasing physical and mental productive capacity and endurance,.

(57) **Zusammenfassung:** Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine Matrix mit einer bioaktiven, Phospholipid-haltigen Komponente, die aus 5 bis 98 Gew.-% Phosphatidylserin und 1 bis 90 Gew.-% Phosphatidylcholin besteht. Des Weiteren können 1 bis 94 Gew.-% einer Fett-Komponente pflanzlichen und/oder tierischen Ursprungs, einer Wachs-Komponente, einer Polyalkohol-Komponente und/oder weiterer physiologisch verträglicher Zusätze enthalten sein. Bevorzugt wird in diesem Zusammenhang eine Matrix, die eine dauerelastische wasserhaltige Umhüllung besitzt und die einen Gesamtdurchmesser zwischen 0,3 bis 20 mm aufweist. Verwendung findet diese Matrix insbesondere zur Stärkung der körperlichen und geistigen Leistungsfähigkeit und Belastbarkeit.



WO 03/088949 A2

Matrix mit einer bioaktiven Phospholipid-haltigen Komponente

Beschreibung

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine Matrix mit einer bioaktiven, Phospholipid-haltigen Komponente sowie deren Verwendung.

Bei der Substanzklasse der Phospholipide handelt es sich um sogenannte komplexe Lipide mit amphiphilen, also gleichzeitig lipophilen und hydrophilen Eigenschaften, was sie unter anderem zur Ausbildung von Lipid-Doppelschichten in wässrigen Medien befähigt.

Phospholipide (auch Phosphatide genannt) sind chemisch betrachtet Phosphodiester, bei denen die Phosphorsäure einerseits mit einem Sphingosin- oder Glyceridrest und andererseits mit Cholin, Ethanolamin, Serin, Inosit oder Glycerin verestert ist. Das Phosphatidylcholin ist auch als Lecithin bekannt und ist zugleich Namensgeber für eine große Gruppe spezieller Phospholipide, die Lecithine. Phosphatidylserin und Phosphatidylethanolamin werden auch als Kepheline bezeichnet.

Die ebenfalls zu dieser Gruppe gehörenden Lyso-Derivate entstehen durch hydrolytische Spaltung mittels spezifischer Phospholipasen.

Phospholipid-haltige Kapseln sind aus dem Stand der Technik hinlänglich bekannt und enthalten Phospholipide zumeist als Hüllsubstanz. Werden Phospholipide in der Füllung, also im Kapselkern eingesetzt, so fungieren sie dort zumeist in geringen Anteilen als Formulierungs-Hilfsmittel mit meist lösungsvermittelnden Eigenschaften.

Aufgrund ihrer amphiphilen Eigenschaften dienen die Phospholipide auch als Hüllsubstanzen der bekannten Liposomen und Transferosomen. In

- 2 -

diesem Zusammenhang werden sie vor allem aufgrund ihrer bioadhesiven Merkmale im Bereich der Schleimhautapplikationen eingesetzt, wobei sie insbesondere in die Nasen- und Mundhöhlen eingebracht werden.

5 In chemisch modifizierter Form werden Phospholipide aber auch als oberflächenaktive Formulierungshilfsmittel (Surfactants) verwendet.

Bekannt ist es auch, mittels Ultraschall Visikel herzustellen, die Phospholipide als Umhüllung tragen.

10

Spezielle Granulate mit Lecithinhüllen sind aus der japanischen Anmeldung JP 91 47 043 bekannt, sowie aus EP-A 493 441. Diese Granulate, die unter anderem Steroide als bioaktive Substanzen enthalten, werden als Futtermittel-Additive eingesetzt.

15

Lyso-Phospholipide werden gemäß WO 87/04347 als Lösungsvermittler für hydrophobe bioaktive Substanzen beschrieben.

20

In den internationalen Anmeldungen WO 99/16419 und 99/16421 sind lungengängige Darreichungsformen beschrieben, die als Träger für das Phosphatidylcholin organische Halogenverbindungen einsetzen.

25

Lecithin als bioaktiven Inhaltsstoff enthalten Weichgelatine kapseln, die sich als KAL[®] Lecithin im Handel befinden und die 1200 mg Sojalecithin enthalten. Um diese Menge Lecithin allerdings in einer Kapsel unterbringen zu können, müssen Kapselgrößen gewählt werden, die sich der Zentimetergrenze nähern und somit eine eingeschränkte Compliance bedingen.

30

Aus dem deutschen Patent DE 199 17 249 ist ein Verfahren zur Herstellung von Phosphatidylserin (PS), also einem Phospholipid, bekannt. In diesem Zusammenhang ist angegeben, dass das so erhaltene PS oder entsprechende PS-Produkte durch Einbetten in einem Hartfett in wässrigen

- 3 -

Systemen stabilisiert werden können. Die dort gemachten Vorschläge beschränken sich allerdings auf Weichgelatine kapseln, die das spezielle PS im Inhalt aufweisen sollen. Das dort beschriebene System stabilisiert zwar das bekanntermaßen hydrolyseinstabile Phosphatidylserin, es weist aber
5 den Nachteil auf, dass diese Formulierung nicht verkapselbar ist.

Formulierungen von Phosphatidylserin und Phosphatidylcholin, insbesondere im Gemisch mit anderen Lecithinen und/oder Ölen, haben sich in Weichkapseln als nicht ausreichend stabil erwiesen. Auch sind aufgrund
10 der technologischen Anforderungen, die eine Verkapselung mit sich bringt, welche typischerweise nach dem sogenannten Rotary-Die erfolgt, dem Mischen ("Blenden") enge Grenzen bezüglich des Schmelzpunktes und Fließverhaltens des Kapselinhaltes gesetzt. Auch die beim Verkapselungsprozess vorherrschenden Verarbeitungstemperaturen wirken sich meist
15 negativ auf die Eigenschaften der Kapselumhüllung bzw. der Kapselinhalte aus.

Eine Folge dieser beschriebenen Instabilität der Lecithine als Kapselinhalte ist, dass statt einer gewünschten flüssigen Formulierung bestenfalls mäßig
20 pastöse Blends verkapselt werden können.

Hinzu kommt, dass die Verkapselung von Phospholipiden allgemein große Probleme bereitet, da diese, wie beschrieben, auch als Emulgatoren wirken und damit während des Verkapselungsprozesses rasch eine Vermischung
25 der noch nicht ausgehärteten (getrockneten) Hülle mit dem Inhalt bewirken. Dadurch werden die Kapseln in relativ kurzer Zeit undicht, sie lecken und sind damit nicht mehr verwendbar.

Für die vorliegende Erfindung hat sich deshalb die Aufgabe gestellt, eine
30 Matrix mit einer bioaktiven, Phospholipid-haltigen Komponente bereit zu stellen, die die Nachteile des beschriebenen Standes der Technik nicht aufweist und die in wirtschaftlich vertretbarer Weise formuliert werden

kann. Zudem sollten die in die Matrix eingebrachten bioaktiven Phospholipid-Komponenten eine für die häufigsten Anwendungszwecke ausreichende Stabilität selbst im verkapselten Zustand aufweisen.

5 Gelöst wurde diese Aufgabe mit einer entsprechenden Matrix, die als bioaktive Komponente 5 bis 98 Gew.-% Phosphatidylserin (PS) und 1 bis 90 Gew.-% Phosphatidylcholin (PC) und darüber hinaus 1 bis 94 Gew.-% mindestens einer weiteren Komponente der Reihe Fett-Komponente pflanzlichen und/oder tierischen Ursprungs, Wachs-Komponente, Polyalkohol-
10 Komponente und weitere physiologisch verträgliche Zusätze enthält.

Überraschend hat sich mit der erfindungsgemäßen Matrix herausgestellt, dass die darin enthaltenen Phosphatidylserin- bzw. Phosphatidylcholin-Anteile gegenüber der sonst negativen Hydrolyse bzw. dem allgemeinen
15 Abbau verkapselter Lecithine äußerst stabil sind. Dies ist insbesondere bei Blends stark ausgeprägt, die hochviskos sind und zusätzlich die Eigenschaft der Thixotropie aufweisen. Bislang war nur bekannt, dass hochviskose Blends zwar Lecithine stabiler machen, diese hochviskosen Mischungen waren dann allerdings nicht mehr verkapselbar (siehe DE-OS 199 17 249).
20 Dies ist umso überraschender als insbesondere von Phosphatidylserin bekannt ist, dass es signifikant weniger stabil als andere Phospholipide ist.

Die Verbindungen enthalten neben der Kopfgruppe (also Serin bzw. Cholin) an den Positionen sn-1 bzw. sn-2 vorzugsweise jeweils einen Rest, der von
25 einer an die Hydroxylgruppen des Glycerins gebundenen C₂-C₃₀-Carbonsäure, insbesondere einer C₁₂-C₂₈-Carbonsäure stammt. Die Säurereste können linear oder verzweigt, gesättigt oder ein- oder mehrfach ungesättigt sein. Besonders bevorzugte Reste sind Reste, die durch die Bindung von Essigsäure, Buttersäure, Capronsäure, Caprylsäure,
30 Caprinsäure, Laurinsäure, Myristinsäure, Arachinsäure, Behensäure, Lignocerinsäure, β -Linolensäure, Eicosapentaensäure, Erucasäure,

Nervonsäure, α - oder β -Eleostearinsäure oder Parinarsäure gebildet werden. Besonders bevorzugt sind Reste, die durch Bindung von Palmitinsäure, Stearinsäure, Ölsäure, Linolsäure, α -Linolensäure, Arachidonsäure oder Docosahexaensäure gebildet werden. Die an die beiden noch verfügbaren
5 OH-Gruppen des Glycerins gebundenen Säurereste können dabei gleich oder unterschiedlich sein.

Phosphatidylserin und Phosphatidylcholin repräsentieren in der erfindungsgemäßen Gesamtmatrix den bioaktiven Teil; die anderen Komponenten
10 verleihen der Gesamtmatrix aufgrund ihrer Anteile ihre vorteilhaften Eigenschaften.

Unter dem Begriff "bioaktiv" wird im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung die Wirkung von Phosphatidylserin und Phosphatidylcholin in der
15 Art verstanden, dass sie im lebenden Organismus während oder nach ihrer Freisetzung aus der Gesamtmatrix im Resorptionsbereich, auf dem Transportweg oder am Zielort eine biologische Wirkung entfalten, was üblicherweise auf entsprechende Präparate im Human- oder Veterinärbereich zutrifft. Dabei ist diese bioaktive Wirkung selbstverständlich nicht auf die
20 beiden genannten Phospholipide beschränkt, sondern kann auch durch die anderen an der Gesamtmatrix beteiligten Komponenten entfaltet werden. Deren bioaktive Wirkung steht allerdings für die erfindungsgemäße Matrix nicht im Vordergrund.

25 Im vorliegenden Zusammenhang hat sich insbesondere eine Matrix als besonders geeignet gezeigt, deren bioaktive Komponente 10 bis 40 Gew.-% und besonders bevorzugt 15 bis 30 Gew.-% an Phosphatidylserin enthält. Ebenfalls besonders geeignet ist eine Matrix, deren bioaktive Komponente 2,0 bis 20 Gew.-% an Phosphatidylcholin enthält.

30

Aus dem relativ breiten Spektrum möglicher Zusammensetzungen hat sich für die beanspruchte Matrix eine Zusammensetzung als vorteilhaft erwie-

- 6 -

sen, die aus 10 bis 70 Gew.-% und besonders bevorzugt 20 bis 50 Gew.-% der Fett-Komponente und/oder 3 bis 30 Gew.-% und besonders bevorzugt 5 bis 20 Gew.-% der Wachs-Komponente, 1 bis 30 Gew.-% und besonders bevorzugt 1 bis 20 Gew.-% der Polyalkohol-Komponente und/oder 1,0 bis 5 Gew.-% an weiteren physiologisch verträglichen Zusätzen besteht.

Neben den erfindungswesentlichen bioaktiven Komponenten Phosphatidylserin und Phosphatidylcholin kann die Matrix als Fett-Komponente vorzugsweise raffinierte, hydrierte und/oder fraktionierte Fette und insbesondere solche, die reich sind an Omega-3 und/oder Omega-6 Fettsäuren, wie Docosahexaensäure, Arachidonsäure, Eicosapentaensäure und konjugierte Linolenensäure, freie Fettsäuren, insbesondere Omega-3 und Omega-6 Fettsäuren, als Wachskomponente vorzugsweise Bienenwachs, Candellilawachs, Shellack, Paraffin, Mono- oder Diglyceride, sowie als Polyalkohol-Komponente vorzugsweise Polyethylenglykol, Polysorbat, Polyglycerinester, Zuckerester oder Sorbitanester enthalten. Die Matrix kann auch vorteilhafterweise Tocopherole und deren Derivate, Tocotrienole und deren Derivate, Polycosanole und deren Derivate, Vitamine wie Vitamin C und E, auch in derivatisierter Form, Aminosäuren, insbesondere die essenziellen, verzweigten und nicht proteinogenen wie z.B. Theanin, Aminosäuren-Derivate wie Kreatin, Taurin, Karnitin, Phytosterine und deren Derivate, (poly)-phenolische Verbindungen und deren Derivate wie Catechol, Phenolsäuren wie Gallussäure, Hydroxyzimtsäuren, Kumarine, (Iso-)Flavonoide wie Quercetin oder Genistein, Lignane und Lignine sowie Tannin, Saponine, Mono-, Sesqui- und Di-Terpene, Carotinoide wie beta-Carotin, Lutein oder Lykopen, Glucosinolate, Ballaststoffe wie Nicht-Stärke-Polysaccharide, Extrakte pflanzlichen und/oder tierischen Ursprungs, physiologisch aktive Proteine wie Lactoferrin und Glycomakropeptid, Phospho- und Glycolipide wie z.B. Sphingosin oder (Phyto-) Sphingomyelin, und/oder mineralische Bestandteile, aber auch andere geeignete bioaktive

- 7 -

Bestandteile enthalten, was die vorliegende Erfindung ebenfalls berücksichtigt.

Die erfindungsgemäße Stabilisierung des Phosphatidylserins und Phosphatidylcholins wird insbesondere durch weitere Matrixkomponenten bewirkt, die so ausgewählt sind, dass die Gesamtmatrix (also bestehend aus PS/PC sowie den weiteren Komponenten) bei Raumtemperatur fest ist und zwar in einem Ausmaß, dass im Fall der Verwendung von Fetten (Triglyceriden) der über DSC bestimmbare feste Anteil des Triglycerids $> 80\%$ bei $23\text{ }^{\circ}\text{C}$ ist. Weiterhin werden die Komponente vorteilhafterweise so gewählt, dass die Gesamtmatrix die Eigenschaft der Scherverdünnung zeigt, was beispielsweise durch die bevorzugte Verwendung einer Kombination aus Fett und Wachs (z.B. Bienenwachs) in Verbindung mit PC/PS in der Matrix erreicht werden kann, wenn das Triglycerid einen genügend hohen Anteil an festen, d.h. nicht geschmolzenen Triglyceriden enthält. In diesem Fall weisen bevorzugte Matrixkomponenten einen Anteil an gesättigten Fettsäuren von über 50% auf und es sind vorteilhafterweise nicht mehr als vier hauptsächlich vorkommende Triglyceridspezies vorhanden. Besonders vorteilhaft hat sich hier die Verwendung von Palmkernöl in Verbindung mit Bienenwachs herausgestellt.

Der Fachmann kann somit erfindungsgemäß geeignete Matrizen ohne weiteres anhand der Kriterien 1) der über DSC bestimmbare feste Anteil des Triglycerids ist $> 80\%$ bei $23\text{ }^{\circ}\text{C}$, und 2) der Anteil an gesättigten Fettsäuren liegt über 50% auswählen.

In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung erfolgt die Stabilisierung des Phosphatidylserins und Phosphatidylcholins durch Verwendung einer Matrix, welche eine Polyalkoholkomponente enthält. Diese Matrix kann insgesamt etwas flüssiger sein, wobei insbesondere Glycerin als Polyalkohol-Komponente zugesetzt ist. In dieser Ausführungsform können die Nachteile von herkömmlichen Lecithin-Matrizes überwunden werden. In

Lecithin-Matrizes ist der Wassergehalt wegen der stark lipophilen Eigenschaften der Matrix stets gering und das vorhandene Wasser bewegt sich nicht frei in der Matrix, sondern es ist an die polaren Kopfgruppen gebunden und hydratisiert diese bzw. hydrolysiert die Kopfgruppe. Dadurch wird
5 die Instabilität des Phospholipids (also PC bzw. PS) in herkömmlichen Matrizes bedingt. Durch die erfindungsgemäße Zugabe einer Polyalkoholkomponente, beispielsweise Glycerin als polaren Stoff, wird das Wasser von der Kopfgruppe verdrängt und dadurch die Hydrolyse des Phospholipids verhindert oder zumindest verzögert.

10

Erfindungsgemäß bevorzugt enthält die Matrix neben PS und PC deshalb weiterhin wenigstens eine Fett-Komponente, noch mehr bevorzugt eine Fett-Komponente und Wachskomponente und in einer weiteren Ausführungsform bevorzugt wenigstens eine Polyalkohol-Komponente.

15

Besonders geeignet als Matrixmaterialien sind erfindungsgemäß Stoffe, welche die Ausprägung einer vollständigen Verkapselung ermöglichen sowie Stoffe, welche eine Matrix mit hoher Stabilität und niedriger Scherbeanspruchung bereitstellen.

20

In einer bevorzugten Ausführungsform weist die beanspruchte Matrix eine wasserhaltige Umhüllung auf, die auch dauerelastisch sein kann.

Dabei sollte die Umhüllung, die vorzugsweise auch aus Gelatine, Glycerin,
25 Zucker(-alkoholen), Stärke, Polysacchariden und deren Mischungen besteht, einen Wassergehalt von 1,0 bis 10,0 Gew.-% bezogen auf die Gesamtumhüllung aufweisen. Dabei kommen als Zuckeralkohole für die Umhüllung besonders bevorzugt Sorbitol und als Polysaccharid-Komponente Carrageenane, Alginate und/oder Pektine in Frage. Schließlich sieht
30 die Erfindung auch vor, dass die Umhüllung der Matrix als weitere Zusätze Siliciumdioxid, Calciumcarbonat, lebensmittelgeeignete Farbstoffe, Farbpigmente und/oder Talkum enthält.

In Abhängigkeit von der Zusammensetzung der bioaktiven Komponente und der das Umhüllungsmaterial ausmachenden Substanzklassen kann es für die Produktqualität der erfindungsgemäßen Gesamtmatrix von Bedeutung sein, in welchem Gewichtsverhältnis die Umhüllung und die bioaktive
5 Komponente vorliegen. Hierbei haben sich insbesondere Gewichtsverhältnisse von Umhüllung zur bioaktiven Komponente als besonders geeignet gezeigt, die zwischen 1 : 0,25 bis 10,0 und besonders bevorzugt 1 : 1 bis 5,0 liegen.

10 Abhängig vom jeweiligen Verwendungszweck ist natürlich auch der Gesamtdurchmesser der Matrix, der gemäß vorliegender Erfindung insbesondere zwischen 0,3 und 20 mm betragen sollte.

Neben der Matrix selbst beansprucht die vorliegende Erfindung auch deren
15 Verwendung, wobei aufgrund der in ihr enthaltenen Komponenten insbesondere die Stärkung der mentalen oder/und körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit, die Vorbeugung erhöhter Serumcholesterin-Spiegel, die Förderung oder/und Erhaltung der Gesundheit sowie ganz allgemein die Verbesserung des Wohlbefindens im Vordergrund stehen.

20 Mit der erfindungsgemäßen Matrix wurde somit eine Formulierung von Phosphatidylserin und Phosphatidylcholin gefunden, die in wirtschaftlich vertretbarer Weise hergestellt werden kann und die im Gegensatz zu den bekannten anderen Formulierungen eine ausgeprägte oxidative und hydrolytische Stabilität aufweist. Somit verbindet die erfindungsgemäße Matrix
25 zwei Merkmale, die bislang nicht vereinbar waren, nämlich verkapselbar zu sein und dabei gleichzeitig eine ausreichende Stabilität aufzuweisen. Diese Kombination ist vor allem ausgeprägt bei Matrices mit thixotropen oder scher-verdünnenden Eigenschaften. Sie tritt aber auch bei Matrix-Formen
30 auf, die pastös sind und sich newtonisch verhalten.

- 10 -

Die nachfolgenden Beispiele verdeutlichen diese Vorteile der Matrix mit einer bioaktiven, Phospholipid-haltigen Komponente gemäß Erfindung.

Beispiele

5

Beispiel 1:

Die harte Matrix enthielt als bioaktive Komponente 20 Gew.-% Phosphatidylserin und 15 Gew.-% Phosphatidylcholin. Weitere Bestandteile waren jeweils 3 Gew.-% Phosphatidylinositol und 2 Gew.-% Phosphatidylethanolamin, 38 Gew.-% einer Mischung aus raffiniertem Soja-, zwei teilhydrierten Sojaölen unterschiedlicher Schmelzpunkte sowie 3 Gew.-% eines Bienenwachses, 2 Gew.-% einer Mischung bestehend aus den Vitaminen E und D, Tocotriole und β -Carotin. Der Rest zu 100 Gew.-% bestand aus den typischen Lecithinbegleitstoffen wie etwa Glycolipiden, Phytosterinen und Oligozuckern.

15

Die beiden bioaktiven Bestandteile waren dabei in der Matrix, die als Pellets mit einem Durchmesser von 3 bis 8 mm vorlag, homogen verteilt.

20

Beispiel 2:

Die harte Matrix enthielt als bioaktive Komponente 20 Gew.-% Phosphatidylserin, 5 Gew.-% Phosphatidylcholin und 4 Gew.-% Phosphatidylinositol. Weitere Bestandteile waren jeweils 6 Gew.-% Phosphatidylethanolamin und 2 Gew.-% Phosphatidsäure, 45 Gew.-% Palmkernöl und 5 Gew.-% eines Bienenwachses sowie 0,2 % Vitamin E. Der Rest zu 100 Gew.-% bestand aus den typischen Lecithinbegleitstoffen wie etwa Glycolipiden, Phytosterinen und Oligozuckern.

30

Beispiel 3:

Die harte Matrix enthielt als bioaktive Komponente 30 Gew.-% Phosphatidylserin, 4 Gew.-% Phosphatidylcholin und 2 Gew.-% Phosphatidylinositol.
5 Weitere Bestandteile waren jeweils 4 Gew.-% Phosphatidylethanolamin und 1 Gew.-% Phosphatidsäure, 45 Gew.-% Palmkernöl und 5 Gew.-% eines Bienenwachses sowie 0,2 % Vitamin E. Der Rest zu 100 Gew.-% bestand aus den typischen Lecithinbegleitstoffen wie etwa Glycolipiden, Phytosterinen und Oligozuckern.

10

Stabilität der Phospholipide:

Die Tabelle 1 zeigt für das beispielhaft in einer Weichgelatine kapsel ver- kapselte, sehr hydrolyseempfindliche Phosphatidylserin (PS), dass das
15 Einbetten der Phospholipide in der erfindungsgemässen Matrix unter anderem einen stabilisierenden Effekt gegenüber Hydrolyse bewirkt.

Als Vergleich dienten zwei phospholipidhaltige Lecithine in einer dem Stand der Technik entsprechenden Standardzubereitung, die im Hinblick auf die
20 Verkapselbarkeit nach dem Standard-Rotary-Die Verfahren optimiert waren. Die Lecithine wurden in verkapselter Form bei Raumtemperatur (23 °C) gelagert.

Bei den Beispielen 1 bis 3 handelt es sich um die drei beschriebenen Erfindungsbeispiele; die Beispiele 4 bis 6 sind Vergleichsbeispiele.
25

30

Tabelle 1

Beispiele	Startwert PS [%]	nach 3 Monaten [%]	nach 6 Monaten [%]	nach 12 Monaten [%]
1	100	99	98	97
2	100	99	97	96
3	100	99	98	96
4	100	84	80	69
5	100	93	79	70
6	100	75	64	62

5

10

Ansprüche

1. Matrix mit einer bioaktiven, Phospholipid-haltigen Komponente, dadurch gekennzeichnet, dass sie als bioaktive Komponente 5 bis 98 Gew.-% Phosphatidylserin (PS) und 1 bis 90 Gew.-% Phosphatidylcholin (PC) und darüber hinaus 1 bis 94 Gew.-% mindestens einer weiteren Komponente der Reihe Fett-Komponente pflanzlichen und/oder tierischen Ursprungs, Wachs-Komponente, Polyalkohol-Komponente und weitere physiologisch verträgliche Zusätze enthält.
2. Matrix nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die bioaktive Komponente 10 bis 40 Gew.-% und besonders bevorzugt 15 bis 30 Gew.-% Phosphatidylserin enthält.
3. Matrix nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die bioaktive Komponente 2,0 bis 20 Gew.-% Phosphatidylcholin enthält.
4. Matrix nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass sie 10 bis 70 Gew.-% und besonders bevorzugt 20 bis 50 Gew.-% der Fett-Komponente, und/oder 3 bis 30 Gew.-% und besonders bevorzugt 5 bis 20 Gew.-% der Wachs-Komponente, und/oder 1 bis 30 Gew.-% und besonders bevorzugt 2 bis 20 Gew.-% der Polyalkohol-Komponente, und/oder 1 bis 5 Gew.-% an weiteren physiologisch verträglichen Zusätzen enthält.
5. Matrix nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass in ihr raffinierte, hydrierte und/oder fraktionierte Fette und insbesondere solche, die reich sind an Omega-3 und/oder Omega-6 Fettsäuren, wie Docosahexaensäure, Arachidonsäure, Eicosapentaensäure und konjugierte Linolenensäure, freie Fettsäuren,

insbesondere Omega-3 und Omega-6 Fettsäuren, Bienenwachs, Candellilawachs, Shellack, Paraffin, Mono- oder Diglyceride, Polyethylenglykol, Polysorbat, Polyglycerinester, Zuckerester, Sorbitanester, Tocopherole und deren Derivate, Tocotrienole und deren Derivate, Polycosanole und deren Derivate, Vitamine wie Vitamin C und E, auch in derivatisierter Form, Aminosäuren, insbesondere die essenziellen, verzweigten und nicht proteinogenen wie z.B. Theanin, Aminosäuren-Derivate wie Kreatin, Taurin, Karnitin, Phytosterine und deren Derivate, (poly)-phenolische Verbindungen und deren Derivate wie Catechol, Phenolsäuren wie Gallussäure, Hydroxyzimtsäuren, Kumarine, (Iso-)Flavonoide wie Quercetin oder Genistein, Lignane und Lignine sowie Tannin, Saponine, Mono-, Sesqui- und Di-Terpe-
ne, Carotinoide wie beta-Carotin, Lutein oder Lykopin, Glucosinolate, Ballaststoffe, wie Nicht-Stärke-Polysaccharide, Extrakte pflanzlichen und/oder tierischen Ursprungs, physiologisch aktive Proteine wie Lactoferrin und Glycomakropeptid, Phospho- und Glycolipide wie z.B. Sphingosin oder (Phyto-) Sphingomyelin, und/oder mineralische Bestandteile enthalten sind.

6. Matrix nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine wasserhaltige Umhüllung aufweist.
7. Matrix nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Umhüllung einen Wassergehalt von 1,0 bis 10,0 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtumhüllung, aufweist.
8. Matrix nach einem der Ansprüche 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Umhüllung aus Gelatine, Glycerin, Zucker(-alkoholen), Stärke, Polysacchariden und deren Mischungen besteht.

- 15 -

9. Matrix nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Umhüllung als Zuckeralkohol Sorbitol und als Polysaccharid Carrageenane, Alginate und/oder Pektine enthält.
- 5 10. Matrix nach einem der Ansprüche 7 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Umhüllung als weitere Zusätze Siliciumdioxide, Calciumcarbonat, Lebensmittel-geeignete Farbstoffe, Farbpigmente und/oder Talkum enthält.
- 10 11. Matrix nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass das Gewichtsverhältnis von Umhüllung zur bioaktiven Komponente 1 : 0,25 bis 10,0 und besonders bevorzugt 1 : 1 bis 5,0 beträgt.
- 15 12. Matrix nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass ihr Gesamtdurchmesser 0,3 bis 20 mm beträgt.
- 20 13. Verwendung der Matrix nach einem der Ansprüche 1 bis 12 zur Stärkung der mentalen oder/und körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit, zur Verbesserung des Wohlbefindens, zur Förderung oder/und Erhaltung der Gesundheit und zur Vorbeugung erhöhter Serumcholesterin-Spiegel.